

Studie: Intraartikulární aplikace hydrolyzovaného kolagenu v léčbě gonartrózy

Osteoartróza je nejčastějším onemocněním pohybového systému. Možnosti léčby jsou omezené, a nepoužívanější léčiva jako perorální nesteroidní antirevmatika nebo intraartikulárně aplikované kortikosteroidy jsou spojena s výraznými nežádoucími účinky. Tato situace vede k hledání nových léčebných modalit. Jednou z nových možností je injekční aplikace kolagenu. V časopise *Journal of Clinical Medicine* byla v roce 2019 publikována studie, která se zabývala účinností intraartikulárně podávaného hydrolyzovaného kolagenu v léčbě osteoartrózy kolene.¹ Přinášíme referát o této studii.

Úvod

Základním patofyziologickým procesem při osteoartróze (OA) je degradace extracelulární matrix (ECM) kloubní chrupavky působením aktivovaných enzymů, jako jsou matrixové metaloproteinázy (např. MMP1) a metaloendopeptidázy (např. ADAMTS, A Disintegrin and A Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs). Tyto enzymy jsou aktivovány prozánětlivými cytokiny. Při tomto procesu dochází v ECM k degradaci kolagenu. Tato zjištění vedla k výzkumu zaměřenému na otázku, zda kontakt postižené kloubní chrupavky s exogenním kolagenem (v různém stupni polymerizace či hydrolýzy) působí proti těmto prozánětlivým a degenerativním procesům. Studie in vitro tento předpoklad potvrdily.² Ukázalo se, že přímý kontakt kolagenu s kloubní chrupavkou podporuje proliferaci chondrocytů a zvyšuje syntézu kolagenu II. typu v chondrocytech.³ Prospěšnost injekčního podávání kolagenu přímo do postižené oblasti (především intraartikulárně) byla potvrzena v klinických studiích,^{4,5} které ukázaly výrazné klinické zlepšení u pacientů s OA po podávání injekčního kolagenu. Nedávno byl na trh uveden nový injekční přípravek s obsahem lyofilizovaného hydrolyzátu bovinního kolagenu (ChondroGrid, Bioteck, Itálie). Balení (lahvička) obsahuje 4 mg hydrolyzátu kolagenu, který se aplikuje intraartikulárně

po rozpuštění ve 2 ml sterilní vody. Jak udává výrobce, intraartikulární léčebná kúra spočívá ve 3 injekcích: první dvě jsou aplikovány s odstupem 15 dní, třetí injekce s odstupem 1 měsíce po druhé aplikaci. Referovaná první studie s tímto přípravkem, jejíž výsledky byly uveřejněny v časopise *Journal of Clinical Medicine*, se skládala ze dvou částí: první byla studie in vitro, která se zabývala účinkem přípravku CHondroGrid (CG) na chrupavku postiženou OA. Druhou část představovala pilotní klinická retrospektivní studie zaměřená na bezpečnost a účinnost tohoto přípravku na symptomy OA u pacientů s gonartrózou.

Metodika

Studie in vitro

Ve studii in vitro bylo studováno působení přípravku CHondroGrid na kloubní chrupavku pacientů postižených koxartrózou a byla sledována řada laboratorních parametrů, např. morfologie chondrocytů, produkce extracelulární matrix a produkce kolagenu v chondrocytech. Protože kvalita kloubní chrupavky je ovlivněna produkcí kolagenu v chondrocytech a jeho vylučováním do okolní extracelulární matrix, bylo hodnoceno působení přípravků na chondrocyty pokud jde o produkci dvou typů kolagenu (I a II) s tím, že je žádoucí produkce kolagenu II. typu, charakteristická pro fyziologickou kloubní chrupavku, naproti tomu tvorba

kolagenu I. typu vede k tvorbě fibrózní tkáně a jizvení. Hodnocení těchto aspektů je důležité pro analýzu mechanismu účinku přípravku.

Klinická studie

Do retrospektivní klinické studie byli zařazeni pacienti s osteoartrózou kolene, kteří byli léčeni na Oddělení chirurgie kolene a sportovní traumatologie Humanitas Research Hospital v Miláně a na Chirurgickém oddělení Policlinico San Marco v Mestre (Itálie). Hodnocení pacienti byli ve věku od 35 do 72 let (průměrný věk 58,1 roku, SD=11,1 roku), s gonartrózou 1. až 4. stupně podle klasifikace Kellgrena a Lawrence. Pacienti byli léčeni aplikací přípravku CHondroGrid podle doporučení výrobce, tj. třemi intrartikulárními injekcemi do postiženého kolene (odstup mezi 1. a 2. aplikací byl 15 dní, mezi 2. a 3. injekcí 30 dní). Závažnost onemocnění a výsledky léčby byly hodnoceny s použitím Lequesneova indexu, škály WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index obsahující subskóre pro hodnocení bolesti, ztuhlosti a funkce kloubu) a vizuální analogové škály bolesti (VAS) v klidu a při pohybu. Hodnocení proběhlo před aplikací 1. injekce (výchozí hodnota, T0), před aplikací 2. injekce (reakce na 1. injekci, T1), před aplikací 3. injekce (reakce na 2. injekci, T2) a 6 měsíců po 3. injekci (follow-up, FUP).

Výsledky

Studie in vitro

Jak ukázaly výsledky studie in vitro, pokud na chondrocyty z tkáně postižené osteoartrózou působil přípravek ChondroGrid, tyto buňky oproti kontrole lépe udržovaly svůj fenotyp a morfologii, tvořily více extracelulární matrix; pokud jde o kolagen, produkovaly (oproti kontrole) více kolagenu II. typu (charakteristického pro fyziologickou hyalinní chrupavku). CHondroGrid tedy vede v kloubní chrupavce k obnově a udržení fyziologické tkáně.

Klinická studie

Výsledky klinické studie ukázaly, že

šily, po druhé injekci a po 6 měsících od 3. injekce zůstávaly stabilní. Obdobně se vyvíjely hodnoty Lequesnova algofunkčního indexu. Hodnoty všech hodnocených subskóre WOMAC (bolest, ztuhlost, funkce kloubu) se významně zlepšily po 1. injekci, následovalo další signifikantní zlepšení po 2. injekci a hodnoty zůstávaly stabilní i po 6 měsících od 3. injekce.

Diskuse

Studie (in vitro a in vivo) se zabývala účinností a bezpečností přípravku ChondroGrid, který obsahuje bovinní kolagen hydrolyzovaný na fragmenty menší než 3 kiloDaltony (kDa). Hlavním výsledkem studie je zjištění, že tři intraartikulární aplikace tohoto přípravku u pacientů s

na chondrocyty kloubní chrupavky, u níž vede k produkci složek hyalinní chrupavky a inhibuje tvorbu fibrózní tkáně.

Autoři porovnávají výsledky dosažené aplikací přípravku CHondroGrid s výsledky studií, ve kterých byl aplikován polymerizovaný kolagen (Furuzawa-Carballeda et al).^{2,5} Konstatují, že přípravek CHondroGrid (obsahující hydrolyzovaný kolagen bovinního původu) při následném sledování po 6 měsících od poslední aplikace vedl k výraznějšímu poklesu hodnot algofunkčních indexů (Lequesne, WOMAC), přičemž k dosažení tohoto zlepšení bylo zapotřebí jen 3 aplikací, zatímco ve srovnávaných studiích bylo aplikováno 5 aplikací. Autoři připomínají, že v referované studii s přípravkem CHondroGrid byla úspěšnost léčby hodnocena bolestivostí (VAS) při pohybu postiženého kloubu, zatímco v uvedených předchozích studiích změny VAS při pohybu hodnoceny nebyly. Právě zlepšení hodnot tohoto parametru (dokonce už po první injekci) považují autoři za významný důkaz účinnosti přípravku ChondroGrid.

Závěr

Výsledky studie in vitro ukázaly, že aplikace přípravku CHondroGrid vede v kloubní chrupavce k podpoře tvorby fyziologické tkáně a inhibici produkce tkáně fibrózní (která je součástí patogenetického procesu osteoartrózy a vede k jizvení, jež může u pacientů zvyšovat bolestivost a funkční zhoršení stavu). Klinická část studie prokázala, že přípravek CHondroGrid představuje pro pacienty s osteoartrózou bezpečnou léčebnou modalitu, která při krátkodobé aplikaci přináší výrazné dlouhodobé klinické zlepšení.

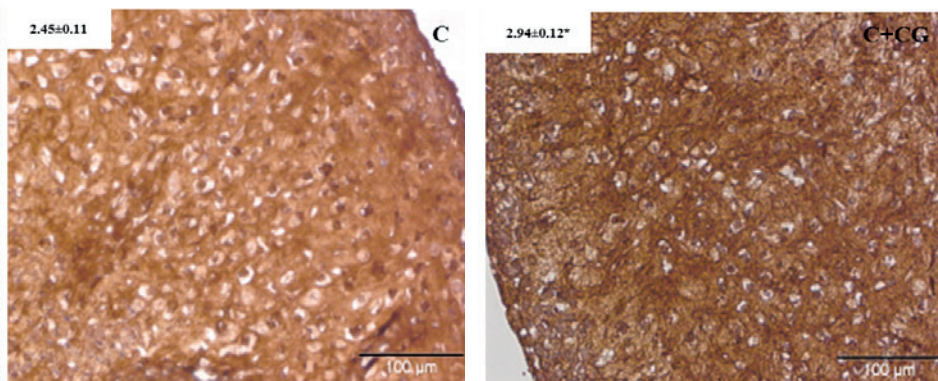
Zajímavou otázkou je, jaké místo může mít v budoucnu tento přípravek v paletě dostupných injekčních přípravků s obsahem kolagenu. Z výsledků studie vyplývá, že k dosažení dlouhodobého efektu postačuje aplikace tří intraartikulárních injekcí. Všechny hodnocené parametry se zlepšily už po první injekci a účinek byl relativně dlouhodobý (více než 7 měsíců od začátku léčby). Tyto výsledky přípravek CHondroGrid předurčují pro léčbu pacientů, u kterých je preferována intraartikulární aplikace (např. osteoartróza) s cílem pozitivně působit na metabolismus chrupavčité tkáně, kde je proto žádoucí minimalizovat počet injekcí. Oproti tomu další přípravky s obsahem kolage-

Výsledky klinické studie ukázaly, že ChondroGrid byl pacienty dobře snášen, neobjevily se žádné závažnější nežádoucí účinky.

CHondroGrid byl pacienty dobře snášen, neobjevily se žádné závažnější nežádoucí účinky. Pokud jde o působení přípravku na projevy osteoartrózy, studie ukázala, že již po jediné dávce se snížila průměrná bolestivost postiženého kloubu a zlepšila se pohyblivost a funkce. Hodnoty vizuální analogové škály bolesti (VAS) při pohybu se po první injekci signifikantně zlep-

osteoartrózou kolene přinášejí účinné zlepšení všech hodnocených parametrů, bolestivosti, pohyblivosti a kloubní funkce (významné zlepšení nastává obvykle již po první injekci). Zlepšení přetrvává i při hodnocení po více než 7 měsících od začátku aplikace. Jak ukázala studie in vitro, tento účinek je zprostředkován především působením hydrolyzovaného kolagenu

Kolagen II. typu



Obr. 1. Vliv přípravku ChondroGrid na expresi kolagenu II. typu v chondrocytech (imunohistochemická analýza). Když byly chondrocyty vystaveny pouze chondrogennímu médiu (C), exprese kolagenu nebyla významně odlišná; když však byly vystaveny také působení ChondroGridu 1,0 mg/ml (C+CG) byla zvýšena exprese kolagenu typu II.



nu (např. MD injekce, Guna), u kterých se doporučuje dlouhodobější periartikulární léčba s větším počtem injekčních aplikací, by se hodily k léčbě takových onemocnění pohybového aparátu, která nevyžadují intraartikulární aplikaci, jelikož klinická evidence k obsaženému tropokolagenu odkazuje zejména na zvýšení proliferace fibroblastů, a to na úrovni pojivové - vazivové tkáně. Oba typy uvedených kolagenových injekcí se tak mohou velmi dobře doplňovat. ■

Literatura

1. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975; doi:10.3390/jcm8070975.
2. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
3. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Periodic knee injections of collagen tripep-

tide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R32.

4. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Macías-Hernández SI, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
5. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downre-

gulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci World J* 2012;342854.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL

Léčba gonartrózy

LIPO C ASKOR FORTE
2x2 cps denně



CHondroGrid

i.a. do kolene - 3 injekce v režimu podání: 1.+ 15.+ 45.den
MD-Knee p.a./s.c.
+ MD-Tissue s.c. do okolí kolene 1x týdně

2LARTHRO

vysypat obsah kapsle pod jazyk denně

GUNA-FLAM

2x20 kapek denně